



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/565, 31/56	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/35428 (43) Date de publication internationale: 14 novembre 1996 (14.11.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00719 (22) Date de dépôt international: 10 mai 1996 (10.05.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/05607 11 mai 1995 (11.05.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET METIERS (FR/FR); 292, rue Saint-Martin, F-75141 Paris Cédex 03 (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MORFIN, Robert [FR/FR]; 46, boulevard de l'hôpital, F-75013 Paris (FR). RONCO, Jorge [AR/FR]; 45, rue de la Cadière, F-69350 La Mulatière (FR). (74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Ernest Gutmann-Yves Plasseraud S.A., 3, rue Chauveau-Lagarde, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING STEROID DERIVATIVES INVOLVED IN TRIGGERING AN IMMUNE RESPONSE (54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES DE STEROIDES IMPLIQUES DANS LE DE-CLenchement DE LA REponse IMMUNITAIRE (57) Abstract <p>A composition for use in an immunity stimulating drug or in a vaccine is described, characterised in that it contains a 3-substituted, 17-substituted and 6- or 7-substituted steroid derivative, the substitutions in position 3 and in positions 6 or 7 being different.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne une composition pour utilisation dans un médicament stimulant de l'immunité ou dans un vaccin caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé de stéroïde substitué en position 3, en position 17 et en position 6 ou 7, les substitutions en position 3 et en position 6 ou 7 étant différentes l'une de l'autre.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES DE
STEROIDES IMPLIQUES DANS LE DECLenchement DE LA REPONSE
IMMUNITAIRE

5 La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif des nouveaux dérivés de stéroïdes qui ont une fonction de restauration des mécanismes agissant sur la réponse immunitaire et plus particulièrement des mécanismes liés à l'immunité cellulaire B et T.

10 La formation des hormones stéroïdes, leurs interrelations et leurs fonctions ont été décrites dans un nombre très important d'articles et les fonctions plus précisément de la pregnénolone ou de la déhydroépiandrostérone (DHEA) ou de certains dérivés de la DHEA sont résumées dans l'état de la technique de la demande de brevet PCT WO
15 94/08588 dont la description est incorporée ici par référence.

 Le rôle physiologique des stéroïdes 7-hydroxylés tel la 7 α -hydroxypregnenolone et les 7 α/β -hydroxy-DHEA ont été partiellement élucidés par la démonstration de leur effet promoteur de l'immunité chez la souris (MORFIN et COURCHAY, J Steroïd. Biochem. Molec. Biol., 50: 91-
20 100, 1994) ; Dans le même ordre d'idée, la demande de brevet WO 93/20687 revendique le 5-DIOL et son dérivé 7 β -hydroxylé comme agent régulateur de la réponse immunitaire. Cependant toutes ces molécules décrites présentent un certain nombre d'inconvénients qui sont notamment leur hydrosolubilité élevée, et une biodisponibilité insuffisante due à une
25 fuite cellulaire trop rapide, ce qui en particulier présente un inconvénient majeur lorsque l'on souhaite utiliser cette capacité de restauration ou de stimulation de l'immunité cellulaire dans un processus de vaccination.

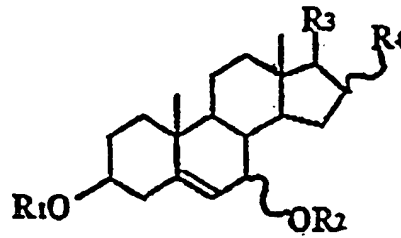
 La présente invention est relative à l'utilisation dans la fabrication d'une composition stimulante de l'immunité, et en particulier pouvant

conférer à un vaccin une immunité accrue, de composés répondant à l'une des trois formules générales suivantes :

5

(I)

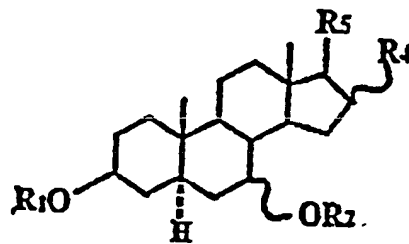
10



15

(II)

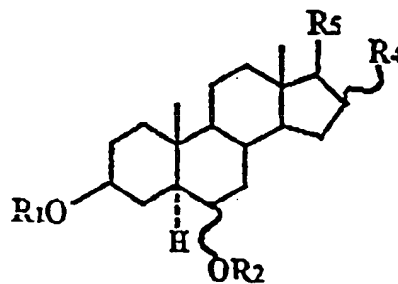
20



25

(III)

30



dans lesquelles :

R_1 représente H, un radical acyle R'_2 -CO- dans lequel R'_2 comprend de 1 à 25 atomes de carbone, un groupement SO_3H ou un groupement H_2PO_3 ,

5 R_2 représente H ou un radical acyle R'_2 -CO- dans lequel R'_2 comprend de 1 à 25 atomes de carbone, R_1 étant différent de R_2 ,

R_3 étant choisi dans le groupe constitué de H, -CO- R_6 , -CHOH- R_6 , = O, le radical = O étant exclu quand R_1 est un hydrogène.

R_4 est H, ou un halogène ou un radical carbonitrile - C \equiv N,

10 R_5 est choisi dans le groupe constitué de H, -CO- R_6 , -CHOH- R_6 , = O, β -OH.

R_6 étant un groupe alcoyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone, substitué ou non, l'un au moins des groupements R_3 ou R_4 dans la formule I ou des groupements R_4 ou R_5 dans les formules II et III étant égal à H.

De façon particulière, les composés utilisés selon l'invention sont des
15 dérivés 6α ou 7α substitués de la DHEA ou de la pregnenolone et plus particulièrement encore des dérivés 6α ou 7α hydroxylés réduits ou non réduits en position 5.

La composition stimulante de l'immunité comprenant un composé de
formule (I) à (III) fait elle-même partie de l'invention, que le composé soit
20 seul ou combiné à d'autres constituants, notamment à un antigène, ou à un autre adjuvant ou à une combinaison de ceux-ci ; en particulier, un vaccin contenant une composition de l'invention ou administré simultanément à ladite composition fait partie de l'invention, simultanément signifiant ici que
les deux produits sont administrés à un patient dans la même forme
25 galénique, ou dans deux formes galéniques distinctes et administrées dans un intervalle de temps autorisant un recouvrement partiel ou total des effets de chacun des produits.

Ce qui est surprenant dans les résultats obtenus grâce à ces vaccins est que les stéroïdes utilisés dans la composition ne sont pas des
30 adjuvants dans le sens classique du terme : ils n'ont pas le pouvoir

d'augmenter aussi considérablement la réponse immunitaire chez les souris saines adultes ou jeunes que les adjuvants classiques. Par contre les souris âgées souffrant d'une dérégulation du système immunitaire recouvrent une réponse immunitaire proche de la normale après traitement
5 par les compositions de l'invention. Les effets de l'âge sur la réponse immunitaire sont actuellement connus au travers des travaux scientifiques publiés et concernant les domaines suivants :

a) Capacité proliférative affaiblie pour les cellules T âgées :

lorsque les cellules présentatrices d'antigène présentent un antigène
10 étranger à une cellule T, celle-ci est stimulée et produit de l'interleukine-2 (IL-2). Cette production d'IL-2 et la réponse à l'IL-2 sont diminuées dans les cellules T de personnes âgées. Par ailleurs, chez la souris âgée, on observe aussi une diminution de l'IL-3, du GM-CSF, de la réaction type DTH et de l'induction de CTL. Par contre, IL-4, IL-5, IL-6 et INF γ sont
15 augmentés par rapport aux souris adultes jeunes (Weskler, Immune Senescence, Annals of NeuroL, suppl. 35; S35-S37 (1994)). Il a également été démontré que les cellules T de souris âgées proliféraient moins bien que celles des jeunes lorsque ces cellules sont stimulées par un anticorps anti-CD28 (Engwerda et al., J. Immunol. 153 : 3740-3747 (1994)). En effet,
20 la CD28, qui est une protéine présente sur toutes les cellules T périphériques, est une molécule accessoire dans la présentation d'antigènes. Elle se lie à la molécule B7 (présente sur les cellules B activées, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de Langerhans et les cellules T activées). Il semble que la stimulation de la
25 CD28 pourrait induire la sécrétion d'IL-2. Chez les souris âgées, l'expression de la CD28 sur les cellules T CD4⁺, CD8⁺, CD44^{lo} (population naïve) et CD44^{hi} (population T mémoire) reste la même que sur les cellules T des jeunes. Cependant, la réponse proliférative de ces molécules vis à vis d'une stimulation avec un anticorps anti-CD28 est plus
30 basse chez les souris âgées que chez les jeunes. Ceci suggère que le mécanisme de signalisation intracellulaire est défectueux chez les souris

âgées. Par ailleurs, l'accumulation de cellules T mémoires et ne répondant pas aux stimuli pourrait être responsable de la carence immunitaire chez les personnes âgées (Flurkey et al., Eur. J. Immunol., 22 : 931 (1992)). L'ensemble de ces phénomènes suggère que le mécanisme de signalisation intracellulaire est défectueux chez les cellules âgées au travers d'effets directs sur la mémoire immunologique des compartiments B et T des populations âgées. Les stéroïdes hydroxylés de l'invention auraient une fonction de restauration de ces mécanismes.

b) Affaiblissement de la réponse B chez les personnes âgées :

- 10 bien que la littérature reste contradictoire sur ce point, certaines études montrent que le taux d'anticorps neutralisants, produits par des personnes âgées à la suite de vaccinations par le vaccin antigrippal trivalent, reste équivalent à celui induit chez les jeunes (Powers and Belshe, J. Infect. Dis., 167: 584-592 (1993)). Cependant, le consensus général sur ce point
- 15 est que les vaccins inactivés employés aujourd'hui sont moins efficaces chez les personnes âgées que chez les jeunes pour induire des anticorps neutralisants. Cette inefficacité augmente avec l'âge des patients.

c) Inefficacité des vaccins chez les personnes âgées de plus de 65 ans :

- après vaccination par le vaccin de la grippe, seulement près de 60% des
- 20 personnes âgées saines répondent avec une immunité protectrice ; leur taux d'anticorps neutralisants et la réponse T cytotoxique restent faibles (Weskler, Immune Senescence, Ann. Neuro., Suppl. 35: S35-S37 (1994)).

d) Augmentation de l'expression des autoanticorps chez les individus âgés :

- 25 chez la souris, il apparaît que les cellules B CD5(-) produisent des anticorps contre un antigène étranger, alors que les cellules B CD5(+) produisent des autoanticorps. Chez les souris âgées, la stimulation de CD5(-) par un antigène étranger est moins efficace que chez les souris jeunes. Par contre, l'antigène étranger stimule de manière égale les CD5
- 30 (+) chez les souris jeunes et âgées. La résultante est une production d'autoanticorps proportionnellement plus élevée chez les âgées que chez

les jeunes (Weskler, Immune Senescence, Ann. Neuro., Suppl. 35: S35-S37 (1994)).

A partir de ces constatations diverses, il paraissait nécessaire de rechercher des traitements qui permettaient de combattre la carence
5 immunitaire observée chez les populations âgées et de ramener la réponse immunitaire au niveau mesuré chez les jeunes. Les demandes de brevet WO 93/20696 et WO 94/08588 décrivaient un certain nombre de dérivés 7-hydroxylés naturels utilisables dans le déclenchement des processus immunitaires ; cependant ces dérivés présentaient un certain
10 nombre d'inconvénients déjà décrits plus haut et qui en faisaient des candidats médiocres comme adjuvants de vaccination soit pour des raisons de toxicité, soit pour des raisons de bio-disponibilité non satisfaisante.

Les composés de l'invention répondant aux formules (I), (II) ou (III)
15 déjà données ci-dessus permettent d'envisager leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques ou des vaccins pour restaurer des déficiences immunitaires chez les sujets âgés. Il faut remarquer que les formules (II) ou (III) sont des composés réduits en position 5 ce qui présente plusieurs avantages : ils sont plus faciles à synthétiser, et donc
20 moins onéreux et ils présentent en outre une activité plus importante que les dérivés non réduits. Les substitutions en R₁ par des acides gras leur confèrent enfin une liposolubilité accrue ce qui présente l'avantage d'améliorer la rétention de ces composés dans les cellules notamment au niveau de leurs membranes et par conséquent de prolonger leur activité et
25 leur effet sur l'immunité cellulaire;

Des composés préférés de l'invention sont ceux dans lesquels le substituant R₂ est un hydrogène autrement dit les dérivés 6 ou 7 hydroxylés. Des dérivés préférés de l'invention sont ceux où R₁ est un dérivé de l'acide oléique ou de l'acide palmitique, et notamment le
30 3 β palmitoyl 7 α - OH-DHEA.

Les composés des formules I, II ou III peuvent être obtenus par synthèse chimique classique, selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Les compositions ci-dessus peuvent en outre contenir un principe actif de vaccin.

5 La présente invention est également relative à des compositions vaccinales ou des vaccins comprenant outre le principe actif au moins un adjuvant constitué d'un des dérivés décrits ci-dessus.

La dose d'adjuvant efficace est située entre 0,05 et 10mg par kg de poids corporel et par dose, et de préférence entre 0,05 et 5 mg.

10 L'immunisation par administration de vaccin est réalisée soit par le mélange de l'antigène avec l'adjuvant dans la composition elle-même, soit l'immunisation est réalisée par administration simultanée de l'antigène et d'un adjuvant constitué d'au moins un composé de l'invention, « simultanée » ayant la même signification que ci-dessus. L'adjuvant dans
15 les vaccins ou compositions vaccinales de l'invention est constitué d'au moins un dérivé des stéroïdes selon l'invention, associé le cas échéant, avec un autre dérivé décrit par exemple dans WO 93/20687 ou WO 94/08588, ou encore un adjuvant de type alum, le dérivé de l'invention en tout état de cause étant présent à la dose de 0,05 à 10 mg par kg et de
20 préférence entre 0,05 et 5 mg par kg.

Cet effet de restauration ou de stimulation de l'immunité notamment chez les personnes d'un certain âge peut être appliqué à tout traitement visant à restaurer l'immunité cellulaire B et T, et notamment dans les cas de cancers et de maladies autoimmunes.

25 La nature même des dérivés de l'invention fait que les formes galéniques envisageables et leurs voies d'administration sont larges. Les voies d'administration peuvent être outre les voies classiques intra-musculaires, sous-cutanées, intra-dermiques, intra-veineuses, intra-vaginales, intra-rectales, il est possible d'envisager des formes orales,
30 intra-péritonéales, intra-pulmonaires, mucco-nasales ou transcutanées, aucun caractère limitatif n'étant donné à cette liste. Les formes galéniques

correspondantes sont des formes résultant de l'addition aux principes actifs et aux adjuvants de composés acceptables pharmaceutiquement et permettant de réaliser des crèmes, des pâtes, des émulsions « eau dans huile » ou « huile dans eau », ainsi que des formes composées de liposomes de micelles simples ou mixtes ou autre promoteur de pénétration tels des lyso-phospholipides, des cyclodextrines, du PEG (polyéthylène glycol), des tensioactifs, du DMSO, de l'acétone, des alcools, des acides gras, des huiles végétales ; d'autres formes galéniques envisageables sont des formes de type retard ou permettant un relargage contrôlé du principe actif.

Des pilules ou capsules administrables par voie orale ou des implants sont d'autres formes galéniques utilisables pour les composés de l'invention. Cette liste de formes galéniques n'est pas non plus exhaustive dans la mesure où d'autres formes peuvent être mises au point et tout à fait adaptables aux dérivés stéroïdiens de l'invention qui en outre ont comme caractéristiques essentielles d'être à la fois liposolubles et hydrosolubles.

Fait également partie de l'invention l'utilisation d'un stéroïde de l'invention dans la fabrication d'un vaccin ou une utilisation dans la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à compenser les effets du vieillissement sur la réponse immunitaire. Dans cette utilisation, le dérivé de stéroïde est administré à une dose comprise entre 0,05 mg/kg et 10 mg/kg et de préférence entre 0,05 et 5 mg/kg, la composition pharmaceutique étant un vaccin humain ou vétérinaire.

Quand il s'agit d'un vaccin humain, cela peut notamment être un vaccin contre la grippe, ou un vaccin contre l'hépatite.

Sans être limitatifs, les exemples ci-dessous montrent les performances obtenues par les dérivés de l'invention comme activateurs de l'immunité et comme adjuvants de vaccins.

Exemple 1 : Utilisation du 3 β -palmitoyl -7 α OH-DHEA en tant qu'adjuvant de vaccin :

Un protocole d'immunisation contre le vaccin monovalent de la grippe
5 (vaccin NIB16, souche A) (HA), est utilisé pour tester l'effet adjuvant du
dérivé 3 β -palmitoyl de la 7 α OH-DHEA mis en solution à 10 mg/ml dans le
DMSO.

Trois lots de 5 souris BALB/C âgées de 6 semaines (jeunes) et trois
lots de 5 souris BALB/C âgées de 90 semaines (âgées) subissent le
10 premier jour une injection sous-cutanée de 0,5 ml de sérum physiologique
contenant :

soit 8 μ g de HA + 1,8 μ mole (0,78 mg/kg) de 3 β -palmitoyl-7 α OH-DHEA (lot
1)

soit 8 μ g de HA + 1,8 μ mole (0,56 mg/kg) de 7 α OH-DHEA (lot 2)

15 soit 8 μ g de HA (lot 3)

Après 28 jours, chaque souris de chaque lot subit un rappel, les injections
décrites étant répétées pour chaque lot. Après 38 jours, chaque souris de
chaque lot est sacrifiée et le sang prélevé.

Les IgG totales anti-HA sont mesurées dans chaque sérum par une
20 méthode immunoenzymatique. Les résultats sont indiqués dans le tableau
1 ci-dessous où l'effet du 3 β -palmitoyl-7 α OH-DHEA rétablit la réponse
immunitaire des souris âgées à un niveau proche de celui des souris
jeunes.

25

30

Tableau 1

Lot	Traitement	Souris jeunes	Souris âgées
1	HA + 3 β -palmitoyl-7 α OH-DHEA	0,70 \pm 0,47	0,69 \pm 0,48
2	HA + 7 α OH-DHEA	1,34 \pm 0,35	0,21 \pm 0,09
3	HA	0,56 \pm 0,30	0,27 \pm 0,16

Exemple 2 : Utilisation de la 7 α OH-DHEA et de son dérivé 3 β -palmitoyl en tant qu'adjuvants complémentaires de l'Alum :

- 5 Un protocole d'immunisation contre le virus monovalent de la grippe (souche Taiwan A86) (HA) est utilisé pour tester l'effet adjuvant de la 7 α OH-DHEA et du HA + 3 β -palmitoyl-7 α OH-DHEA en complément de celui connu pour l'Alum.

Deux lots de 5 souris BALB/C âgées de 6 semaines (jeunes) et trois lots de
 10 5 souris BALB/C âgées de 90 semaines (âgées) subissent le premier jour une injection sous-cutanée de 0,5 ml de sérum physiologique contenant, pour les deux lots « jeunes » :

soit 5 μ g HA

soit 5 μ g HA + 55,5 mg/kg Alum

- 15 et pour les trois lots « âgées »,

soit 5 μ g HA

soit 5 μ g HA + 55,5 mg/kg Alum,

soit 5 μ g HA + 55,5 mg/kg Alum + 50 μ g (2,8 mg/kg) 7 α OH-DHEA + 50 μ g (2,8 mg/kg) 3 β -palmitoyl-7 α OH-DHEA.

- 20 Après 28 jours (réponse immunitaire), chaque souris subit un prélèvement sanguin par la voie exolacrimal, suivi d'un rappel, les injections décrites

étant répétées pour chaque lot. Après 38 jours (réponse secondaire), chaque souris est sacrifiée et le sang prélevé.

Les réponses primaires et secondaires correspondent aux titre anti-HA de chaque sérum et sont mesurées pour les IgG1 par la méthode immunoenzymatique.

Les résultats du tableau 2 montrent que le traitement des souris âgées par le mélange Alum+ 3 β -palmitoyl-7 α OH-DHEA + 7 α OH-DHEA aux doses indiquées confère aux souris âgées une protection anti-HA significativement supérieure à celle induite par les traitements sans stéroïde.

Tableau 2

Traitement	Réponse primaire, jeunes	Réponse primaire, âgées	Réponse secondaire, jeunes	Réponse secondaire, âgées
HA	1515 \pm 687	127 \pm 111	4905 \pm 2704	768 \pm 448
HA + Alum	2440 \pm 1556	153 \pm 140	8052 \pm 4518	1749 \pm 1656
HA + Alum + 3 β -palmitoyl- 7 α OH-DHEA +7 α OH-DHEA	-	1435 \pm 1419	-	3811 \pm 2395

Les résultats présentés dans les exemples ci-dessus montrent clairement et notamment à la lecture des tableaux 1 et 2 que l'addition de dérivés 3 β -palmitoyl-7 α OH-DHEA a un effet sur la réponse immunitaire des souris âgées comparable à celui obtenu chez les souris jeunes ; la comparaison notamment avec les dérivés 7 α OH-DHEA seuls pour lequel cette réponse

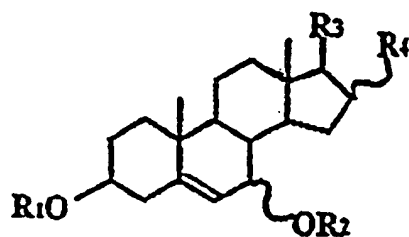
n'est pas obtenue montre l'effet inattendu et extrêmement prometteur comme adjuvant de vaccin des dérivés de l'invention.

REVENDECATIONS

1. Composition pour utilisation dans un médicament stimulant de
5 l'immunité ou dans un vaccin caractérisée en ce qu'elle contient un
composé répondant à l'une des formules suivantes :

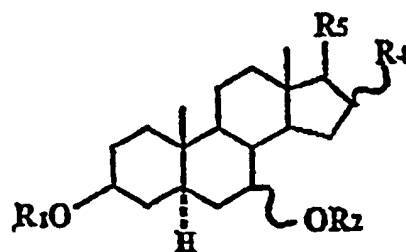
10

(I)



15

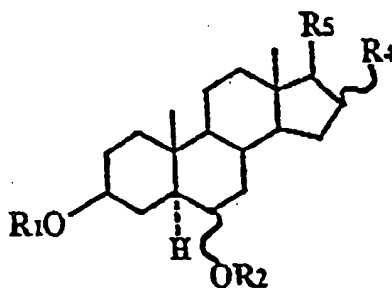
(II)



20

25

(III)



30

dans lesquelles :

- R_1 représente H, un radical acyle R'_2 -CO- dans lequel R'_2 comprend de 1 à 25 atomes de carbone, un groupement SO_3H ou un groupement H_2PO_3 ,
 R_2 représente H ou un radical acyle R'_2 -CO- dans lequel R'_2 comprend de
5 1 à 25 atomes de carbone, R_1 étant différent de R_2 ,
 R_3 étant choisi dans le groupe constitué de H, -CO- R_6 , -CHOH- R_6 , = O, le radical = O étant exclu quand R_1 est un hydrogène.
 R_4 est H, ou un halogène ou un radical carbonitrile - C \equiv N,
 R_5 est choisi dans le groupe constitué de H, -CO- R_6 , -CHOH- R_6 , = O, β -OH.
10 R_6 étant un groupe alcoyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone, substitué ou non, l'un au moins des groupements R_3 ou \bar{R}_4 dans la formule I ou des groupements R_4 ou R_5 dans les formules II et III étant égal à H.
2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que R_1 est un dérivé de l'acide oléique ou de l'acide palmitique.
- 15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que R_2 est un hydrogène.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que R_3 et R_5 représentent le groupement CH_3 -CO-
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en
20 ce qu'elle contient du 3β palmitoyl- 7α OH-DHEA.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'elle est utilisée dans la fabrication d'un vaccin.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'elle est administrée simultanément à un vaccin.
- 25 8. Utilisation d'une composition selon une des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un médicament destiné à compenser les effets du vieillissement sur la réponse immunitaire.
9. Utilisation d'une composition selon une des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un vaccin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K31/565 A61K31/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,94 08588 (CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET MÉTIERS) 28 April 1994 cited in the application see claims 1,9,10	1
A	WO,A,94 03176 (HUMANETICS CORPORATION) 17 February 1994	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 1996

Date of mailing of the international search report

19.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00719

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9408588	28-04-94	FR-A- 2696934 EP-A- 0665752 JP-T- 8505124	22-04-94 09-08-95 04-06-96
WO-A-9403176	17-02-94	US-A- 5292730 AU-A- 4997093 CA-A- 2141436 JP-T- 8505602	08-03-94 03-03-94 17-02-94 18-06-96

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/565 A61K31/56

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	W0,A,94 08588 (CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET MÉTIERS) 28 Avril 1994 cité dans la demande voir revendications 1,9,10 ---	1
A	W0,A,94 03176 (HUMANETICS CORPORATION) 17 Février 1994 -----	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 Septembre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19.09.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patendaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. e Internationale No

PCT/FR 96/00719

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9408588	28-04-94	FR-A- 2696934	22-04-94
		EP-A- 0665752	09-08-95
		JP-T- 8505124	04-06-96

WO-A-9403176	17-02-94	US-A- 5292730	08-03-94
		AU-A- 4997093	03-03-94
		CA-A- 2141436	17-02-94
		JP-T- 8505602	18-06-96
